Artigo Original

**Autores:**
Mauricio de Quadros[1]
Analupe Webber[2]
Mariana Silveira Ferreira[3]
Ana Paula Schwarzbach[4]

[1] Mestrando em ciências da saúde na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e preceptor no Ambulatório de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brasil.

[2] Preceptora do Ambulatório de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brasil.

[3] Especializanda em dermatologia na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brasil.

[4] Dermatologista no Consultório Dra. Ana Paula Schwarzbach – Porto Alegre (RS), Brasil.

**Correspondência para:**
Maurício de Quadros
Rua Luciana de Abreu 337,
apt. 303 / Moinhos de Vento
90570-060 – Porto Alegre-RS
**E-mail:** mdquadros@gmail.com

**Data de recebimento:** 04/03/2017
**Data de aprovação:** 10/06/2017

Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brasil.

**Suporte Financeiro:** Nenhum
**Conflito de Interesses:** Nenhum

# Estudo randomizado comparando toxina onabotulínica diluída em lidocaína e epinefrina *versus* solução salina para o tratamento das linhas perioculares

*Randomized study comparing onabotulinum toxin diluted in lidocaine and epinephrine versus saline solution for the treatment of periocular lines*

DOI: http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2017921006

## RESUMO

**Introdução:** A diluição-padrão da toxina botulínica é feita com solução salina 0,9%. Alguns estudos mostram que diluída em lidocaína e epinefrina a toxina mantém sua função sem comprometer a eficácia ou segurança.

**Objetivo:** Estabelecer se o efeito paralisante da toxina onabotulínica tipo A reconstituída em anestésico (lidocaína a 2%) e agente vasoconstritor (epinefrina 1:50.000) é tão efetivo quanto o da mesma toxina reconstituída em solução salina em 48 horas, uma semana, duas, quatro,12 e 24 semanas para o tratamento de linhas perioculares e comparar a tolerância à dor de uma e outra possibilidade.

**Métodos:** 15 pacientes com rugas perioculares foram randomizadas para receber toxina onabotulínica diluída em lidocaína com adrenalina ou diluída em solução salina e foram reavaliadas em 48 horas, uma semana, duas, quatro, 12 e 24 semanas.

**Resultados:** Os dados indicam que não houve diferença na simetria e na durabilidade da toxina botulínica, nem tampouco na dor durante a aplicação.

**Conclusões:** Não houve diferença estatisticamente significativa na frequência de paralisia muscular periocular lateral e na simetria decorrente das aplicações de toxina botulínica reconstituída em lidocaína com epinefrina ou em solução salina, resultado consistente com estudos prévios.

**Palavras-chave: t**oxinas botulínicas tipo A; diluição; lidocaína

## ABSTRACT

***Introduction:*** *Standard dilution of botulinum toxin is performed with 0.9% saline solution. Some studies show that when diluted in lidocaine and epinephrine, the toxin preserves its function without compromising effectiveness or safety.*

***Objective:*** *To establish whether the paralyzing effect of ona-toxin type A reconstituted in anesthetic (2% lidocaine) and vasoconstrictor agent (1: 50,000 epinephrine) is as effective as that of the same toxin reconstituted in saline solution, at 48 hours, 1 week, 2, 4, 12 and 24 weeks, for the treatment of periocular lines. To compare the tolerance to pain between the two reconstitution alternatives.*

***Methods:*** *Fifteen patients with periocular wrinkles were randomized to receive onabotulinum toxin diluted in lidocaine with epinephrine or in saline. Re-evaluations were carried out in 48 hours, 1 week, 2, 4, 12 and 24 weeks.*

***Results:*** *The data indicate that there was no difference in the symmetry and durability of the botulinum toxin, nor in the pain during the application.*

***Conclusions:*** *There was no statistically significant difference in the frequency of lateral periocular muscle paralysis and symmetry resulting from the applications of onabotulinum toxin reconstituted in lidocaine with epinephrine or in saline solution. This outcome is consistent with those of previous studies.*

***Keywords:*** *botulinum toxins, type A; dilution; lidocaine*

## INTRODUÇÃO

Injeção de toxina botulínica (TB) para tratamento de rugas faciais é um dos procedimentos mais realizados em todo o mundo.[1] A TB é potente neurotoxina derivada da bactéria *Clostridium botulinum*. Exerce seu efeito na junção neuromuscular pela inibição da liberação de acetilcolina, o que causa bloqueio neuromuscular temporário.[2] A bactéria produz vários sorotipos (A, B, Cα, Cβ, D, E, F, G) de TB.[3] O sorotipo A é o mais potente e o mais utilizado para tratamentos cosméticos.[4] A TB de sorotipo A cliva a Snap-25 (proteína associada a sinaptossomo de 25KDa), do complexo Snare (*soluble NSF attachment receptor*).[5] Os efeitos da TB nos músculos-alvo diminuem ao longo do tempo à medida que a proteína Snap-25 regenera e a contratilidade muscular é restaurada.[6]

A TB foi aprovada pelo FDA (Food and Drug Administration) para uso cosmético em 2002 com relação ao tratamento dos músculos do complexo glabelar e em 2013 das linhas perioculares, sendo utilizada off-label para todas as outras indicações faciais cosméticas.[7] Há atualmente três toxinas do tipo A aprovadas pelo FDA para uso cosmético de linhas glabelares: onabotulínica, abobotulínica e incobotulínica.[8]

A diluição-padrão da TB é feita com solução salina 0,9%.[9-11] Alguns estudos mostram que diluída em lidocaína a 1% e epinefrina 1:100.000 a TB mantém sua função sem comprometer a eficácia ou segurança.[12-14] A vantagem de reconstituir em lidocaína e epinefrina reside no aumento de sua eficácia a curto prazo, acelerando o início do efeito e reduzindo o desconforto associado às injeções.[15] A maioria dos pacientes não mostra o efeito total da paralisia induzida por toxina botulínica antes de 48 a 72 horas após a aplicação,[12] e o efeito dura de três a quatro meses.[15]

O presente estudo foi realizado para estabelecer se o efeito paralisante da toxina onabotulínica tipo A reconstituída em anestésico (lidocaína a 2%) e agente vasoconstritor (epinefrina 1:50.000) é tão efetivo quanto aquele da mesma toxina reconstituída em solução salina em 48 horas, uma semana, duas, quatro,12 e 24 semanas para o tratamento de linhas perioculares e comparar a tolerância à dor nas duas possibilidades.

## MÉTODOS

Foi realizado ensaio clínico randomizado, duplo-cego, entre junho de 2016 e fevereiro de 2017. Pacientes entre 25 e 55 anos com rugas perioculares laterais, oriundos do Ambulatório de Dermatologia da Santa Casa de Porto Alegre, foram convidados a participar do estudo. Usando método de amostragem por conveniência, foram selecionados 15, que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, tendo todos completado o estudo. Seriam excluídos os pacientes que apresentassem doença neuromuscular, alergia à toxina botulínica do tipo A, lidocaína, ou epinefrina, paralisia facial, mímica assimétrica, história de aplicação de toxina botulínica na região periocular há menos de 12 meses, história de lifting facial, uso de medicamentos que interferem na junção neuromuscular (aminoglicosídeos e bloqueadores do canal de cálcio).

Um pesquisador cegado aplicou 6U da toxina onabotulínica A com diluição em solução salina na parte lateral dos músculos orbiculares dos olhos em um dos lados e, no outro lado, aplicou a mesma quantidade da substância reconstituída em lidocaína a 2% e epinefrina 1:50.000. Foram realizados três pontos com 2U de TB por ponto. Os pacientes foram orientados a evitar: manipulação ou massagem no local tratado, deitar em posição horizontal durante quatro horas e fazer exercícios físicos nas 24 horas seguintes.

Para avaliar o estado funcional da musculatura mimética, foram realizados registros fotográficos e vídeos da face dos pacientes em repouso e forçando ao máximo o sorriso, antes e após o procedimento, e nas seis avaliações subsequentes (48 horas, uma semana, duas, quatro, 12 e 24 semanas). Os pacientes responderam a questionários ao longo da pesquisa para avaliar satisfação, efeitos adversos, dor e durabilidade do tratamento. Após o procedimento, um avaliador cegado em relação ao lado tratado com a solução-padrão e ao lado tratado com a diluição experimental analisou os vídeos, as fotografias e as respostas aos questionários de cada etapa.

Os dados foram digitados no programa Excel e posteriormente exportados para o programa SPSS v. 20.0 para análise estatística. Foram descritas as variáveis categóricas por frequências e percentuais e quantitativas pela média e o desvio-padrão. Para comparar variáveis entre os lados tratados com as diferentes diluições foi utilizado o teste de McNemar. Foi considerado um nível de significância de 5%. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Santa Casa de Porto Alegre (número 58100316.8.0000.5335), e o estudo está de acordo com a Declaração de Helsinki.

## RESULTADOS

Foram coletados os dados de 15 pacientes do sexo feminino. A média de idade foi de 39,1 anos (desvio-padrão de 7,9), com idade mínima de 25 e máxima de 52 anos. Em relação a tratamentos anteriores, nove pacientes (60%) nunca haviam feito,

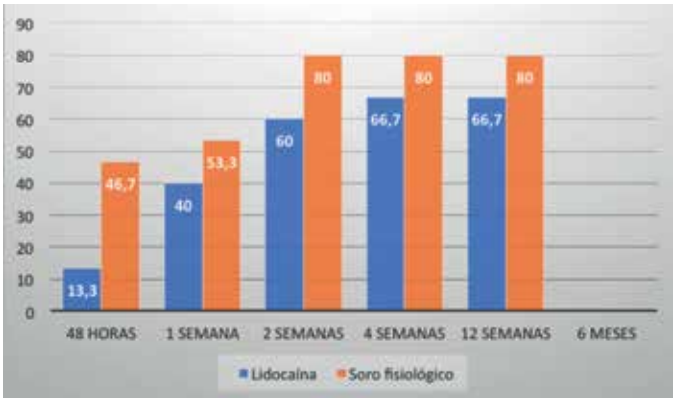


**Gráfico 1:** Comparação da paralisia dos lados tratados com lidocaína ou solução salina em cada momento de avaliação

*Não foram relatados efeitos adversos*

duas (13,3%) haviam feito uma vez, uma (6,7%) fizera duas vezes, duas (13,3%) fizeram cinco vezes, e uma (6,7%) havia feito seis vezes.

A maioria dos pacientes apresentou paralisia (Tabela 1) em 48 horas e, em duas semanas, paralisia e simetria (Tabela 2). Foram comparados os lados aplicados com lidocaína e com soro fisiológico, em cada momento de avaliação (Grafico 1). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os lados, em nenhum dos tempos avaliados.

Dez (66,7%) pacientes referiram sentir dor. Em relação ao lado tratado com lidocaína houve 3 (20,0%) que referiram dor e em relação ao lado diluído com soro fisiológico foram 8 (53,3%). Não houve diferença estatisticamente significativa (P = 0,180).

Seis (40,0%) pacientes apresentaram branqueamento: todos do lado tratado com lidocaína (não foi possível o cálculo da significância estatística, já que nenhum paciente manifestou branqueamento no lado tratado com solução salina).

## DISCUSSÃO

O principal objetivo deste estudo foi estabelecer se o efeito paralisante da toxina onabotulínica tipo A reconstituída em anestésico (lidocaína a 2%) e agente vasoconstritor (epinefrina 1:50.000) é tão efetivo quanto o daquele da mesma toxina reconstituída em solução salina em 48 horas, uma semana, duas, quatro,12 e 24 semanas para o tratamento de linhas perioculares. Este estudo não encontrou diferença estatisticamente significativa no efeito paralisante em nenhum dos períodos de tempo em que foram feitas as avaliações por foto e vídeo entre os pacientes do grupo tratado com lidocaína e os do grupo tratado com solução salina. Outros autores relataram simetria ao comparar os dois tipos de diluição uma semana após a aplicação.[12,16]

Este estudo também examinou a tolerância à dor e revelou que não houve diminuição de dor no lado tratado com solução salina em relação ao outro. A lidocaína tende a ser dolorosa pelo pH ácido, o que não parece trazer vantagem para minimizar a dor durante a aplicação de TB.[17] Gassner e colaboradores estudaram 10 voluntários e relataram o efeito paralisante imediato e estatisticamente significativo quando a TB foi diluída em lidocaína a 1% e epinefrina 1:100.000.[12] Kim e colaboradores pesquisaram a satisfação de 181 pacientes que receberam TB tipo A reconstituída em lidocaína a 1% com epinefrina 1:100.000 e descreveram como positivo o efeito paralisante imediato provocado pelo anestésico.[18] E a epinefrina é citada em alguns artigos como benéfica por minimizar a difusão da TB.[12,13,19]

Os resultados do estudo são limitados devido ao pequeno tamanho da amostra. Assim, um valor não significativo permitiu afirmar não haver diferença ou a amostra era muito pequena para detectar alguma diferença. O estudo utilizou lidocaína 2% e epinefrina 1:50.000, enquanto os estudos encontrados na literatura utilizaram lidocaína 1% e epinefrina 1:100.000. O estudo não se propôs a avaliar as doses necessárias para obtenção de melhores resultados clínicos na região periocular, pois usou dose igual para todos os pacientes com o objetivo de verificar paralisia e simetria relativas às duas diferentes diluições. Por fim, o avaliador cegado fez uma avaliação subjetiva de fotos e vídeos por não haver escala objetiva de medida.

**Tabela 1: Presença de paralisia e simetria nos diferentes momentos de avaliação**

| Tempo | n (%) |
|---|---|
| 48 horas | 1 (6,7) |
| 1 semana | 3 (20) |
| 2 semanas | 9 (60) |
| 4 semanas | 10 (66,7) |
| 12 semanas | 10 (66,7) |
| 6 meses | - |

**Tabela 2: Presença de paralisia nos diferentes momentos de avaliação**

| Tempo | n (%) |
|---|---|
| 48 horas | 8 (53,3) |
| 1 semana | 11 (73,3) |
| 2 semanas | 12 (80) |
| 4 semanas | 12 (80) |
| 12 semanas | 12 (80) |
| 6 meses | - |

**Tabela 3: Comparação, pelo teste de McNemar, da presença de paralisia entre os lados, um tratado com lidocaína, o outro com solução salina, nos diferentes momentos de avaliação**

| Tempo | Lidocaína | Solução salina | P |
|---|---|---|---|
| 48 horas | 2 (13,3) | 7 (46,7) | 0,125 |
| 1 semana | 6 (40) | 8 (53,3) | 0,727 |
| 2 semanas | 9 (60) | 12 (80) | 0,250 |
| 4 semanas | 10 (66,7) | 12 (80,0) | 0,500 |
| 12 semanas | 10 (66,7) | 12 (80,0) | 0,500 |
| 6 meses | - | - | 1,000 |

## CONCLUSÃO

Não houve diferença estatisticamente significativa na frequência de paralisia muscular periocular lateral e na simetria entre as aplicações de TB reconstituída em lidocaína com epinefrina e em solução salina, resultado esse consistente com estudos prévios. Os dados indicam que a durabilidade foi semelhante nos dois grupos. A presença de dor durante a aplicação também não foi inferior no grupo da lidocaína. ●

## REFERÊNCIAS


1. Cosmetic Surgery National Data Bank Statistics. Aesthet Surg J. 2015;35 Suppl 2:1-24.
2. Wohlfarth K, Muller C, Sassin I, Comes G, Grafe S. Neurophysiological double-blind trial of a botulinum neurotoxin type a free of complexing proteins. Clin Neuropharmacol. 2007;30(2):86-94.
3. Small R. Botulinum toxin injection for facial wrinkles. Am Fam Physician 2014;90(3):168-75.
4. Carruthers J, Carruthers A. The use of botulinum toxin type A in the upper face. Facial Plast Surg Clin North Am. 2006;14(3):253-60.
5. Dressler D, Saberi FA, Barbosa ER. Botulinum toxin: mechanisms of action. Arq Neuropsiquiatr. 2005;63(1):180-5.
6. Blasi J, Chapman ER, Link E, Binz T, Yamasaki S, De Camilli P, et al. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. Nature. 1993;365(6442):160-3.
7. Allergan. BOTOX COSMETIC (onabotulinumtoxinA) for injection, for intramuscular use [Internet]. Irvine: Allergan; 2013 [cited 2017 Apr 30]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/103000s5260lbl.pdf
8. Dessy LA, Fallico N, Mazzocchi M, Scuderi N. Botulinum toxin for glabellar lines: a review of the efficacy and safety of currently available products. Am J Clin Dermatol. 2011;12(6):377-88.
9. Sapra P, Demay S, Sapra S, Khanna J, Mraud K,Bonadonna J. A single-blind, split-face, randomized, pilot study comparing the effects of intradermal and intramuscular injection of two commercially available botulinum toxin a formulas to reduce signs of facial aging. J Clin Aesthet Dermatol. 2017;10(2):34-44.
10. Lee JH, Sung IY, Yoo JY, Park EH, Park SR. Effects of different diluitions of botulinum toxin type A treatment for children with cerebral palsy with spastic ankle platarflexor: a randomized controlled trial. J Rehabil Med. 2009;41(9):740-5.
11. Schantz EJ, Johnson EA. Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in Medicine. Microbiol Rev. 1992;56(1):80-99.
12. Gassner HG, Sherris DA. Addition of an anethetic agent to enhance the predictability of the effects of botulinum toxin type A injections: a randomized controlled study. Mayo Clin Proc. 2000;75(7):701-4.
13. Haubner F. Simultaneous injection of lidocaine improves predictability of effect of botulinum toxin. Laryngorhinootologie. 2009;88(12):764.
14. Vadoud-Seyedi J, Simonart T. Treatment of axillary hyperhidrosis with botulinum toxin type A reconstituted in lidocaine or in normal saline: a randomized side-by-side, double-blind study. Br J Dermatol. 2007;156(5):986-9.
15. Walker TJ, Dayan SH. Comparasion and overview of currently available neurotoxins. J Clin Aesthet Dermatol. 2014;7(2):31-9.
16. Güleç AT. Dilution of botulinum toxin A in lidocaine vs. in normal saline for the treatment of primary axillary hyperhidrosis: a double-blind, randomized, comparative preliminary study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26(3):314-8.
17. Emami Zeydi A, Khezri HD. Can lidocaine be safely used to reduce pain caused by intramuscular penicillin injections? A short literature review. Oman Med J. 2012;27(4):337.
18. Kim A, Jung J, Pak A. Botulinum toxin type A reconstituted in lidocaine with epinephrine for facial rejuvenation: results of a participant satisfaction survey. Cutis. 2013;Suppl:13-8.
19. Redaelli A, Forte R. Botulinum toxin diluition: our technique. J Cosmet Laser Ther. 2003;5(3-4):218-9.



### PARTICIPAÇÃO NO ARTIGO:

**Maurício de Quadros**
levantamento bibliográfico, montagem do projeto, aplicação da toxina botulínica ,discussão e conclusão do artigo, montagem final do artigo e revisão da literatura.

**Analupe Webber**
levantamento bibliográfico, montagem do projeto, avaliação dos resultados (fotos e vídeos).

**Mariana Silveira Ferreira**
levantamento bibliográfico, montagem do projeto, randomização, seleção dos pacientes, fotografias e vídeos e reavaliação dos pacientes com fotografias e vídeos

**Ana Paula Schwarzbach:**
Levantamento bibliográfico
Montagem do projeto
Randomização
Seleção dos pacientes
Fotografias e vídeos
Reavaliação dos pacientes com fotografias e vídeos